

551816

(19) 世界知的所有權機關  
國際事務局



(43) 国際公開日  
2004年11月4日(04.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/094423 A1

### (51) 國際特許分類<sup>7</sup>:

C07D 471/06, 231/56

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 國際出願番号:

PCT/JP2004/005891

(22) 國際出願目：

2004年4月23日(23.04.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

## (26) 國際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2003-119943 2003年4月24日(24.04.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵  
工業株式会社(KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)  
[JP/JP]: 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番  
1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 椿原信昭  
(TSUBAKIHARA, Nobuaki). 勝平健(KATSUHIRA,  
Takeshi). 衣川雅彦(KINUGAWA, Masahiko). 加藤  
信行(KATO, Nobuyuki).

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

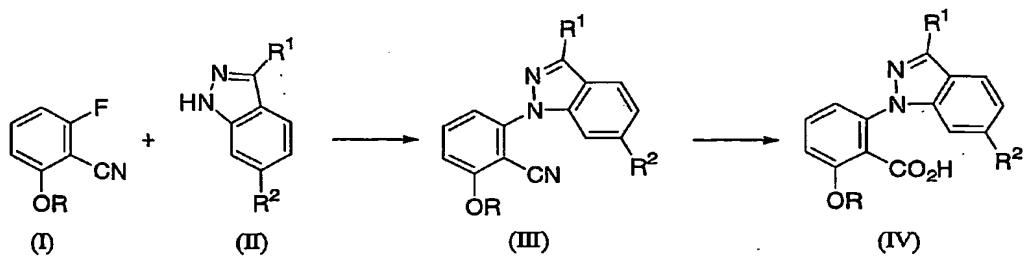
### 添付公開書類:

## 一 國際調查報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCT gazetteの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

**(54) Title:** PROCESSES FOR PRODUCING PYRAZOLOACRIDONE DERIVATIVE AND INTERMEDIATE THEREFOR

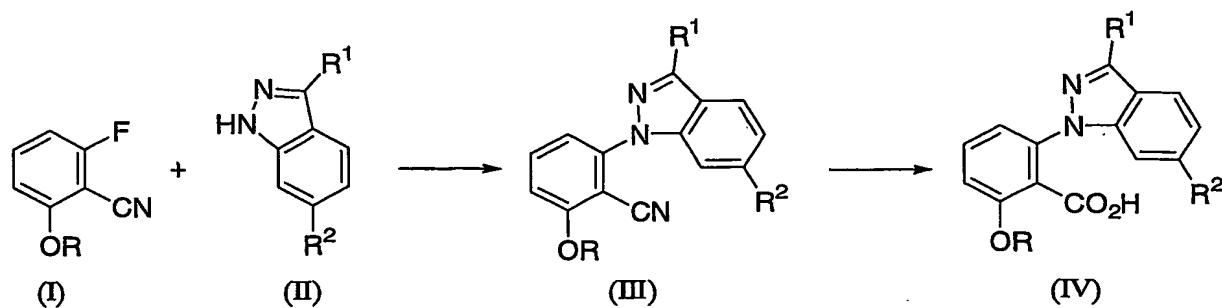
(54) 発明の名称: ピラゾロアクリドン誘導体の製造法およびその合成中間体



**(57) Abstract:** (In the formulae, R represents lower alkyl; R<sup>1</sup> represents hydrogen, -CH<sub>2</sub>X, or -OC(=O)R<sup>3</sup>; and R<sup>2</sup> represents hydrogen, nitro, halogeno, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted lower alkoxy, (un)substituted lower alkylthio, or (un)substituted aryl.) Industrial processes for easily producing a pyrazoloacridone derivative having antitumor activity, a 1-(2-carboxyphenyl)indazole derivative useful as an intermediate for the derivative, etc. One of the processes is a process for producing a 1-(2-carboxyphenyl)indazole derivative represented by the general formula (IV), and is characterized by reacting a compound represented by the general formula (I) with a compound represented by the general formula (II) in the presence of a base to obtain a compound represented by the general formula (III) and hydrolyzing the cyano group of the compound represented by the general formula (III).

〔続葉有〕

(57) 要約:



(式中、Rは低級アルキルを表し、R<sup>1</sup>は水素原子、-CH<sub>2</sub>Xまたは-OC(=O)R<sup>3</sup>を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)

本発明は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体等の簡便な工業的製造法等を提供する。

例えば、上記一般式(I)で表される化合物と上記一般式(II)で表される化合物を、塩基存在下反応させて上記一般式(III)で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することを特徴とする一般式(IV)で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法を提供する。

## 明 細 書

## ピラゾロアクリドン誘導体の製造法およびその合成中間体

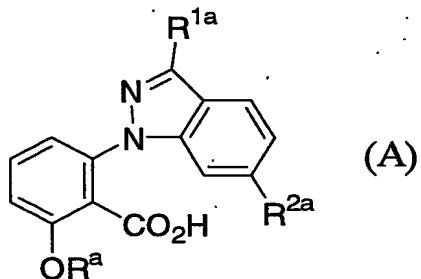
技術分野

本発明は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な 1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体等の製造法等に関する。

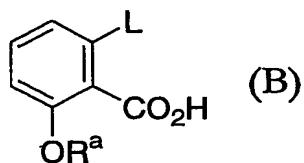
背景技術

ピラゾロアクリドン誘導体は抗腫瘍剤として有用であることが知られている [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、37巻、p.1028-1032 (1994年)、特開平5-1064号公報]。また、ピラゾロアクリドン誘導体の製造法としては、例えば特開平5-1064号公報、特開平7-165758号公報等に記載の方法や以下の合成中間体を経由する方法等が知られている [特開平6-107641号公報、特開平2-76878号公報、シンセシス (Synthesis)、p.73-76 (1994年)]。

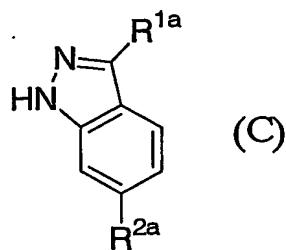
ピラゾロアクリドン誘導体の有用な合成中間体である一般式(A)



(式中、R<sup>a</sup>はメチル等を表し、R<sup>1a</sup>は低級アルキル等を表し、R<sup>2a</sup>はニトロ等を表す)で表される 1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法としては、例えば一般式(B)



(式中、R<sup>a</sup>は前記と同義であり、Lはプロモ等を表す)で表される安息香酸誘導体を銅触媒の存在下、一般式(C)



(式中、R<sup>1a</sup> および R<sup>2a</sup> はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と反応させる製造法が知られている〔特開平 6-107641 号公報、特開平 2-76878 号公報、シンセシス (Synthesis) 、p.73-76 (1994 年) 〕。しかしながら、この製造法で使用される一般式(B)で表される安息香酸誘導体は、その製造において保護・脱保護工程等を含む多段階合成工程を要し、その製造に長期間を要することから、簡単にかつ工業的に大量入手することが困難である。また、上記製造法は、銅触媒を用いていることから、重金属含有廃液の処理等における環境への影響も懸念され、工業的製造法としては課題を有している。

以上のことから、目的とする 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体を工業的に大量供給する場合、上記の課題を解決することが求められる。すなわち、銅触媒の使用を回避でき、かつ短工程で効率的に製造できる中間体を経由する 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法の開発が求められている。

### 発明の開示

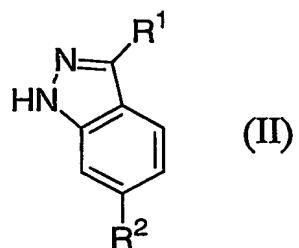
本発明の目的は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体等の簡便な工業的製造法、それらの合成中間体等を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(14)に関する。

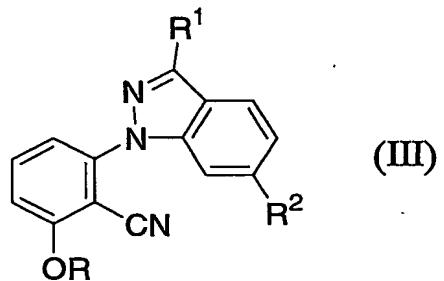
#### (1) 一般式(I)



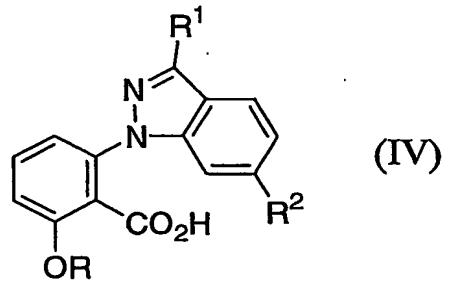
(式中、R は低級アルキルを表す)で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)



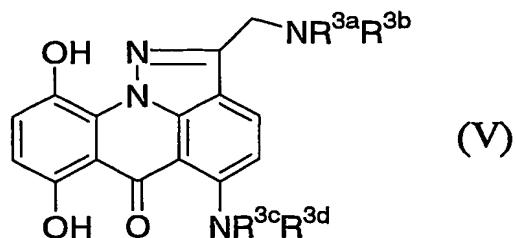
〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、-CH<sub>2</sub>X（式中、Xは水素原子、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表す）または-OC(=O)R<sup>3</sup>（式中、R<sup>3</sup>は低級アルキルを表す）を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオまたは置換もしくは非置換のアリールを表す〕で表される化合物と反応させて、一般式(III)



（式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である）で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)

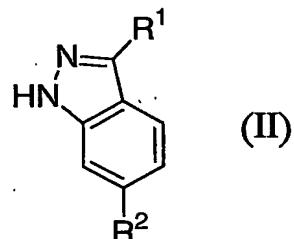


（式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である）で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)

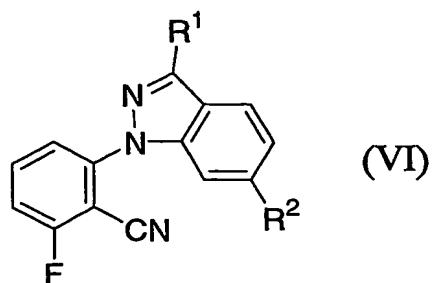


<式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$  および  $R^{3d}$  は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_n-Y^1$  [式中、 $n$  は 1~6 の整数を表し、 $Y^1$  はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{4a}R^{4b}$  {式中、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたは $-(CH_2)_m-Y^2$  [式中、 $m$  は 1~6 の整数を表し、 $Y^2$  はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{5a}R^{5b}$  (式中、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す) を表すか、または  $R^{4a}$  と  $R^{4b}$  が隣接する窒素原子と一緒にになって複素環基を形成する} を表す] または $-CH((CH_2)_pOH)_2$  (式中、 $p$  は 1~5 の整数を表す) を表す>で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

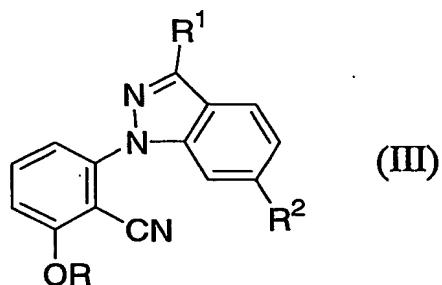
(2) 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)



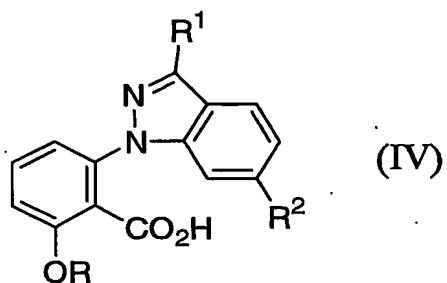
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させて、一般式(VI)



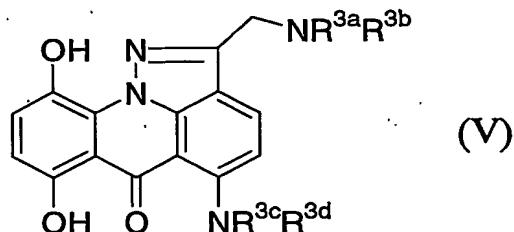
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)



(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)



(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である)で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)



(式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup> および R<sup>3d</sup> はそれぞれ前記と同義である)で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

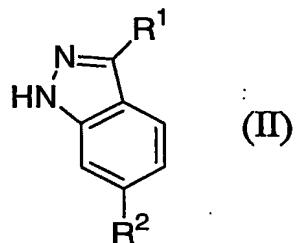
(3) R がメチルである上記(1)または(2)記載のピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

(4) R<sup>1</sup> が低級アルキルであり、R<sup>2</sup> がニトロまたはハロゲンである上記(1)～(3)のいずれかに記載のピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

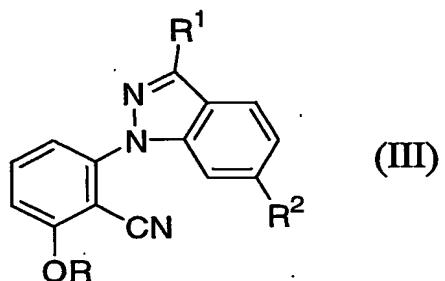
(5) 一般式(I)



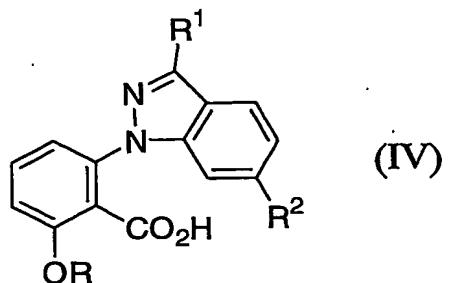
(式中、Rは前記と同義である)で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と反応させて、一般式(III)

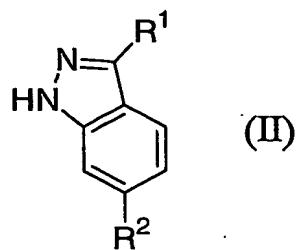


(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することを特徴とする一般式(IV)

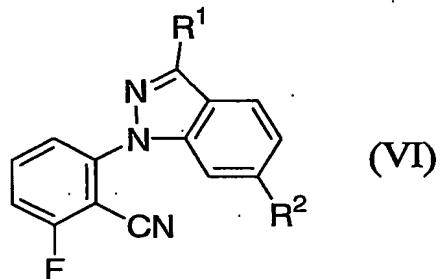


(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法。

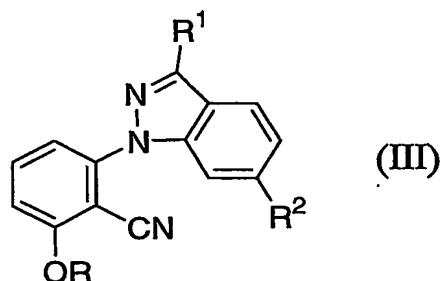
(6) 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)



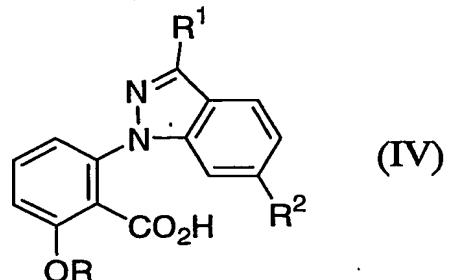
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させて、一般式(VI)



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)



(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することを特徴とする一般式(IV)



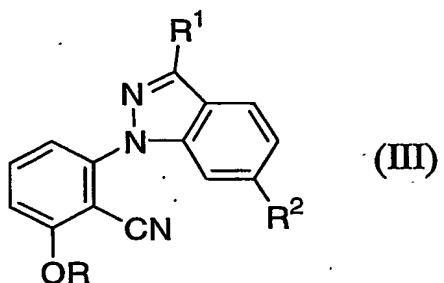
(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される 1 -

(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

(7) R がメチルである上記(5)または(6)記載の 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

(8) R<sup>1</sup> が低級アルキルであり、R<sup>2</sup> がニトロまたはハロゲンである上記(5)～(7)のいずれかに記載の 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

(9) 一般式(III)



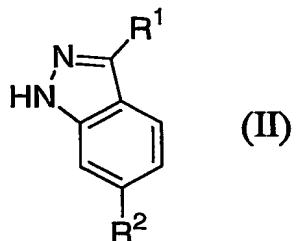
(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその塩。

(10) R がメチルである上記(9)記載の化合物またはその塩。

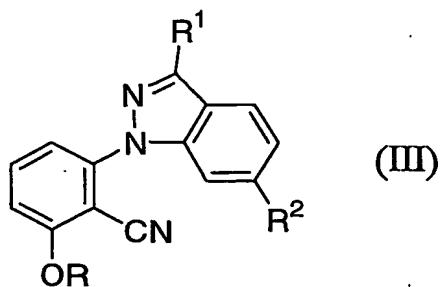
(11) 一般式(I)



(式中、R は前記と同義である) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)



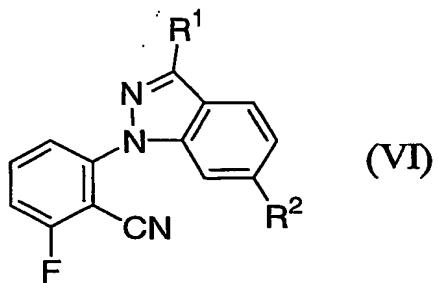
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式(III)



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物の製造法。

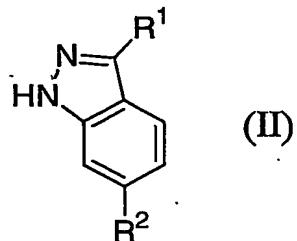
(12) Rがメチルである上記(11)記載の製造法。

(13) 一般式(VI)

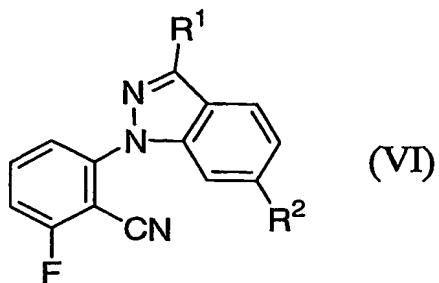


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物またはその塩。

(14) 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式(VI)



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物の製造法。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)とする。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)および(VI)の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシおよび低級アルキルチオの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1~6のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル等があげられる。

アリールとしては、例えば炭素数6~14のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

隣接する窒素原子と一緒にになって形成される複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、キノリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル等があげられる。

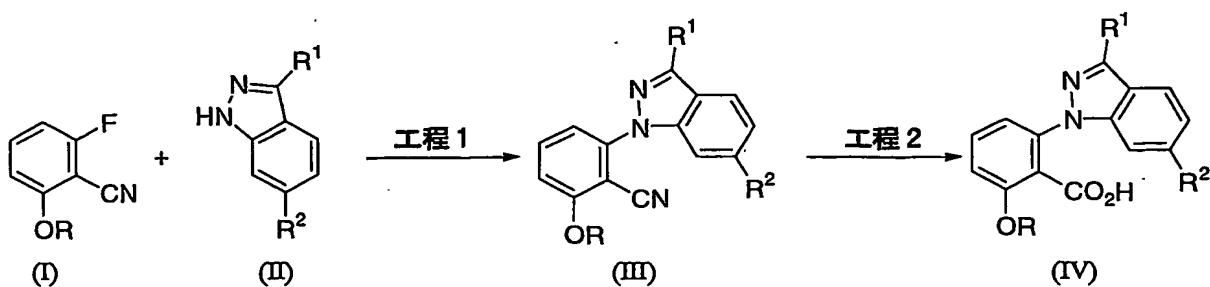
置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換低級アルキルチオにおける置換基としては、例えばハロゲン等があげられる。ここで、ハロゲンは前記ハロゲンと同義である。

置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン等があげられる。ここで、低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンはそれぞれ前記低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンと同義である。

以下に、本発明における化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)および化合物(VI)の製造法の例について説明する。

### 製造法1

化合物(IV)は化合物(I)から次の二連の反応工程に従い製造することができる。



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)

### 工程 1 :

化合物(III)は、化合物(I)と化合物(II)とを不活性な溶媒中、化合物(II)に対して1~5当量、好ましくは1~2当量の塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

原料である化合物(I)は、市販品として得られるか、または市販品として簡単にかつ工業的に大量入手することが可能な2,6-ジフルオロベンゾニトリルから、例えばジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)、25巻、p.1173-1177 (1988年)等に記載の方法もしくはそれらに準じた方法で製造することができる。

原料である化合物(II)は、例えばジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、74巻、p.2009-2012 (1952年)、ケミカル・アブストラクツ (CA)、65巻、2245b (1966年)等に記載の方法またはそれらに準じた方法で製造することができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属原子の水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属原子の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属原子の炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属原子の炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でも炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムが好ましい。

不活性な溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)等のアミド系溶媒、N,N-ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でもDMFまたはNMPが好ましい。

反応は通常50~150°Cの間の温度で、好ましくは80~120°Cの間の温度で、1~12時間、好ましくは1~8時間行なわれる。

化合物(I)は、化合物(II)に対して 0.8~2.0 当量、好ましくは 1.0~1.5 当量用いられる。

### 工程 2 :

化合物(IV)は、工程 1 で得られる化合物(III)を溶媒中、酸触媒存在下、処理することにより得ることができる。

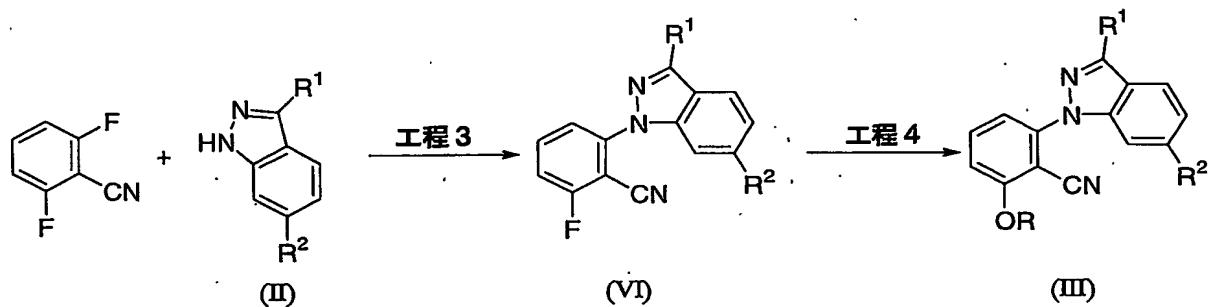
溶媒としては、水、水と例えればメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒等を用いることができ、前記混合溶媒を使用する場合には、水に対するアルコール系溶媒の混合割合は 50 重量/重量%以下が好ましく、中でも 20 重量/重量%以下が好ましい。

酸触媒としては、例えれば塩酸、硫酸等の無機酸等を用いることができ、中でも硫酸が好ましく、溶媒に対する酸触媒の濃度は 10~90 重量/重量%が好ましく、中でも 40~70 重量/重量%の濃度が好ましい。

反応は通常 30~100°C の間の温度で、好ましくは 70~100°C の間の温度で、5 分間~24 時間、好ましくは 10 分間~6 時間行なわれる。

### 製造法 2

製造法 1 の中間体である化合物(III)は 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルから次の二連の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である)

### 工程 3 :

化合物(VI)は、2, 6-ジフルオロベンゾニトリルと化合物(II)とを不活性な溶媒中、化合物(II)に対して 1~5 当量、好ましくは 1~2 当量の塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

原料である 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルは、市販品として簡単にかつ工業的に大量入手することができる。

塩基としては、例えれば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属原子の水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属原子の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属

原子の炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属原子の炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でも炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムが好ましい。

不活性な溶媒としては、例えば DMF、DMA、NMP 等のアミド系溶媒、DMI、DMSO 等の極性溶媒等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でも DMF が好ましい。

反応は通常 50～150°C の間の温度で、好ましくは 80～120°C の間の温度で、1～10 時間、好ましくは 1～8 時間行なわれる。

2, 6-ジフロロベンゾニトリルは、化合物(II)に対して 1.0～20.0 当量、好ましくは 1.0～5.0 当量用いられる。

#### 工程 4 :

化合物(III)は、工程 3 で得られる化合物(VI)を溶媒中、1～50 当量、好ましくは 1～20 当量のアルコキシ化剤で処理することにより得ることができる。

アルコキシ化剤としては、例えば MOR (式中、M はリチウム、カリウムまたはナトリウムを表し、R は前記と同義である) 等を用いることができ、具体的には R がメチルである場合、リチウムメトキシド ( $\text{LiOCH}_3$ )、ナトリウムメトキシド ( $\text{NaOCH}_3$ )、カリウムメトキシド ( $\text{KOCH}_3$ ) 等の固体またはメタノール溶液等を用いることができる。

溶媒としては、例えば DMF、DMA、NMP 等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン (THF) 等のエーテル系溶媒、DMI、DMSO、メタノール等の極性溶媒等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でも DMF、DMA、THF もしくはメタノールまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

反応は通常 50°C～反応に用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは 70～120°C の間の温度でまたは反応に用いる溶媒の沸点で、1～16 時間、好ましくは 1～10 時間行なわれる。

#### 製造法 3

化合物(V)は、製造法 1 で得られる化合物(IV)から、例えば特開平 2-76878 号公報、シンセシス (Synthesis)、p.73-76 (1994 年)、特開平 5-1064 号公報、特開平 7-165758 号公報等に記載の方法またはそれに準じた方法で製造することができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、

各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

以下に本発明の代表的な実施例を記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 発明を実施するための最良の形態

実施例 1 : 1-(2-シアノ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール(化合物1)の合成

2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル(9.38 g)、3-メチル-6-ニトロインダゾール(10.0 g)および粉末状炭酸カリウム(7.80 g)をDMF(100 mL)中、窒素雰囲気下、100°Cで6時間攪拌した。反応系を80°Cに保持しながら反応液に水(100 mL)を滴下した。懸濁液にDMF(50 mL)を添加し、攪拌しながら4時間かけて室温まで冷却した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水(100 mL)で洗浄した後、減圧乾燥することにより化合物1(15.1 g、収率 86.7%)を淡黄色結晶として得た。

融点：244.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm) : 8.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.06 (3H, s), 2.72 (3H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm) : 163.1, 147.5, 145.8, 142.1, 139.3, 134.8, 128.1, 121.6, 118.1, 116.4, 113.4, 110.8, 106.9, 99.5, 56.7, 12.0.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2849 (OCH<sub>3</sub>), 2228 (CN), 1528 および 1346 (NO<sub>2</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : 計算値 (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) ; 309.0988, 実測値; 309.0979.

実施例 2 : 1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール(化合物2)の合成

実施例1で得られた化合物1(1.00 g)を50%硫酸水溶液(40 mL)に添加し、80°Cで1時間攪拌した。反応液を水(200 mL)に攪拌しながら徐々に注いだ。白色懸濁液を0°Cで2時間以上攪拌した後、析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水で洗浄した後、40°Cで減圧乾燥することにより化合物2(0.972 g、収率 91.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 8.22 (1H, dd, J = 0.6, 1.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 0.6, 8.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.90 (3H, s), 2.62 (3H, s).

**実施例 3 : 1-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール(化合物3)の合成**

2,6-ジフルオロベンゾニトリル(5.89 g)、3-メチル-6-ニトロインダゾール(5.00 g)および粉末状炭酸カリウム(11.7 g)をDMF(85 mL)中、窒素雰囲気下、90°Cで5時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、析出した不溶物を濾別した。得られた濾液からDMFを減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水を加えて分液した後、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出液；酢酸エチル/ヘキサン=40/60)、化合物3(2.72 g、収率 32.5%)を結晶として得た。

融点：199.7°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm) : 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, dt, J = 6.0, 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, dt, J = 0.9, 8.3 Hz), 2.73 (3H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm) : 164.5 (d, <sup>1</sup>J = 262 Hz), 147.7, 146.5, 141.8 (d, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz), 139.1, 135.3 (d, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz), 128.4, 121.9, 121.1 (d, <sup>4</sup>J = 3.8 Hz), 116.9, 115.6 (d, <sup>2</sup>J = 19.9 Hz), 111.2, 106.6, 99.3 (d, <sup>2</sup>J = 17.4 Hz), 12.0.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 2233 (CN), 1535 および 1350 (NO<sub>2</sub>).

**実施例 4 : 1-(2-シアノ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール(化合物1)の合成**

実施例3で得られた化合物3(100 mg)をメタノール(5.0 mL)とTHF(5.0 mL)の混合溶媒に懸濁し、懸濁液にナトリウムメトキシドの28%メタノール溶液(1.30 g)を添加した後、75~80°Cで7時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にメタノール(5.0 mL)および水(5.0 mL)を添加した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水(10 mL)で洗浄した後、減圧乾燥することにより化合物1(96.6 mg、収率 92.7%)を淡黄色結晶として得た。本反応によって得られた化合物1が、実施例1で得られたものと同一であることを、<sup>1</sup>H-NMRスペクトル測定によって確認した。

**産業上の利用可能性**

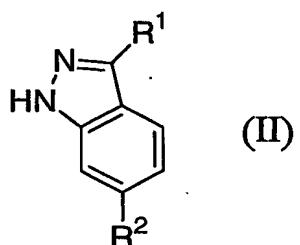
本発明により、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体等の簡便な工業的製造法、それらの合成中間体等が提供される。

## 請求の範囲

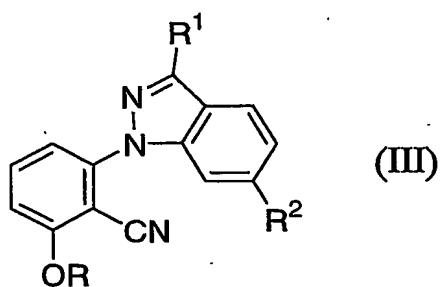
## 1. 一般式(I)



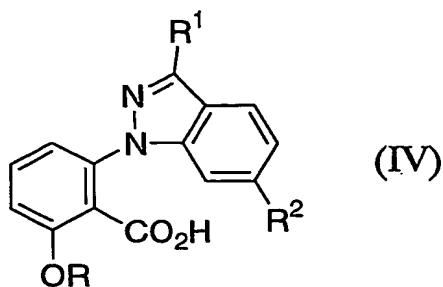
(式中、Rは低級アルキルを表す)で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)



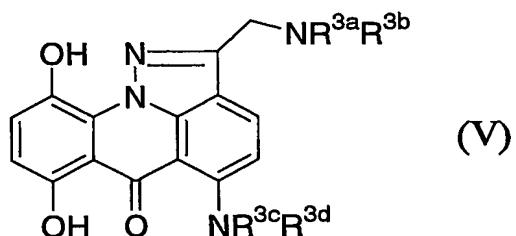
[式中、R¹は水素原子、-CH₂X（式中、Xは水素原子、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表す）または-OC(=O)R³（式中、R³は低級アルキルを表す）を表し、R²は水素原子、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオまたは置換もしくは非置換のアリールを表す]で表される化合物と反応させて、一般式(III)



(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)

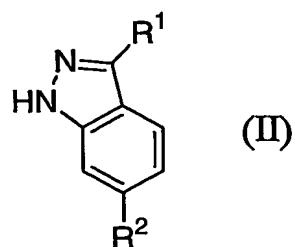


(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)

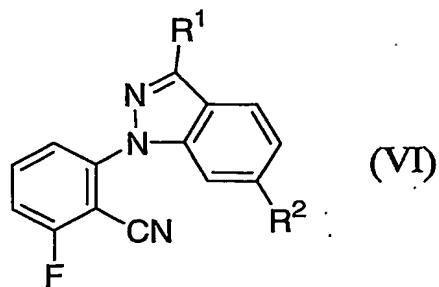


<式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>およびR<sup>3d</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y<sup>1</sup>〔式中、nは1~6の整数を表し、Y<sup>1</sup>はヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>〔式中、R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>2</sup>〔式中、mは1~6の整数を表し、Y<sup>2</sup>はヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>（式中、R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す）を表すか、またはR<sup>4a</sup>とR<sup>4b</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって複素環基を形成する〕を表すか、または-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH)<sub>2</sub>（式中、pは1~5の整数を表す）を表す〕で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。>

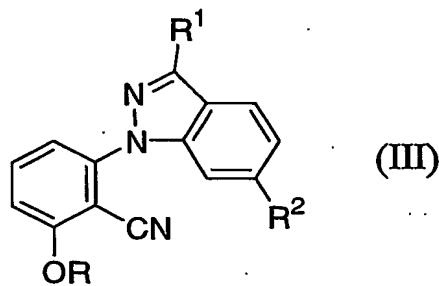
## 2. 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)



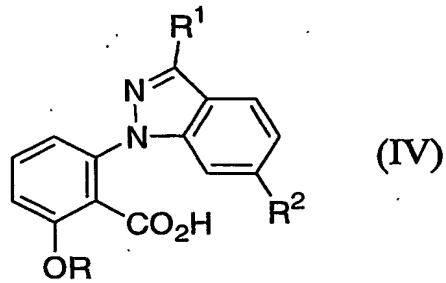
(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と反応させて、一般式(VI)



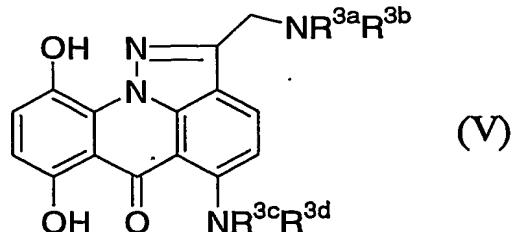
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)



(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)



(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)



(式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>およびR<sup>3d</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

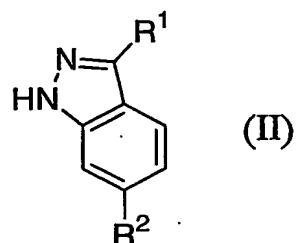
3. Rがメチルである請求の範囲1または2記載のピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

4. R<sup>1</sup>が低級アルキルであり、R<sup>2</sup>がニトロまたはハロゲンである請求の範囲1~3のいずれかに記載のピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

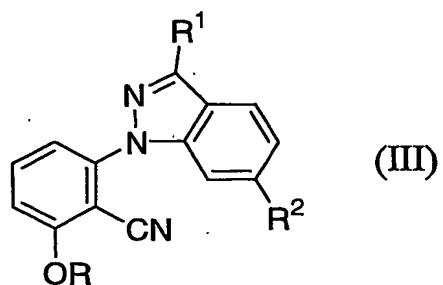
5. 一般式(I)



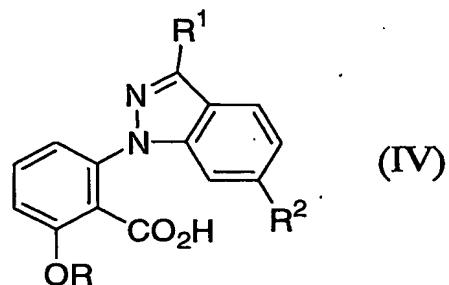
(式中、Rは前記と同義である)で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と反応させて、一般式(III)

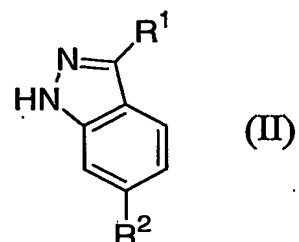


(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することを特徴とする一般式(IV)

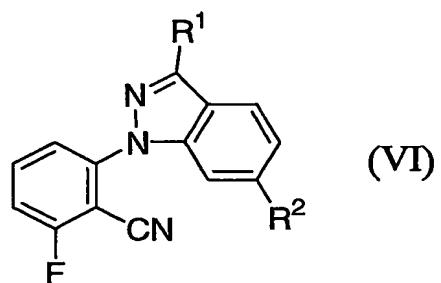


(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法。

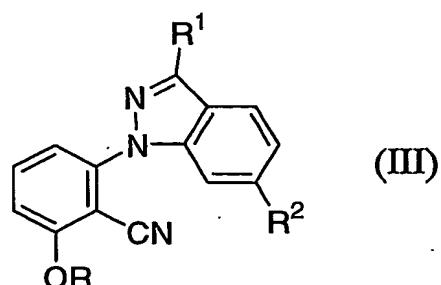
6. 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と反応させて、一般式(VI)

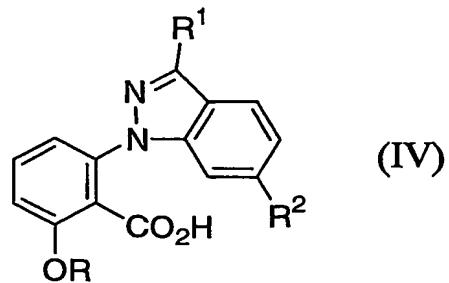


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合

物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することを特徴とする一般式(IV)

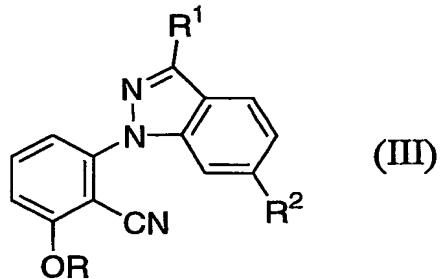


(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される 1 - (2 - カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

7. R がメチルである請求の範囲 5 または 6 記載の 1 - (2 - カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

8. R<sup>1</sup> が低級アルキルであり、R<sup>2</sup> がニトロまたはハロゲンである請求の範囲 5~7 のいずれかに記載の 1 - (2 - カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

9. 一般式(III)



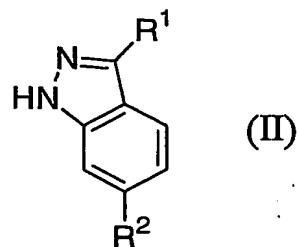
(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその塩。

10. R がメチルである請求の範囲 9 記載の化合物またはその塩。

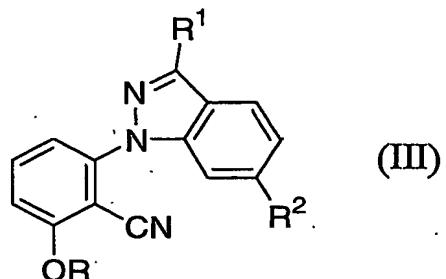
11. 一般式(I)



(式中、R は前記と同義である) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)



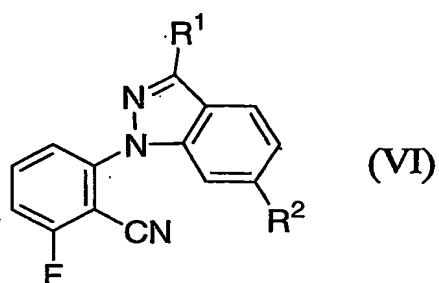
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式(III)



(式中、R、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

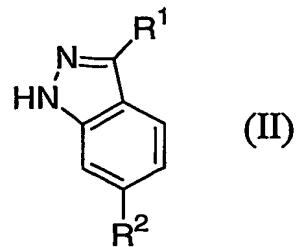
12. R がメチルである請求の範囲 11 記載の製造法。

13. 一般式(VI)

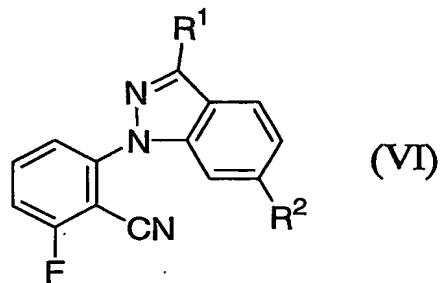


(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその塩。

14. 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式 (II)



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式(VI)



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/06, 231/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/06, 231/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2-76878 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 16 March, 1990 (06.03.90), Full text & EP 347749 A1 & US 5079358 A	1-14
A	JP 7-48355 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 21 February, 1995 (21.02.95), Full text (Family: none)	1-14
A	JP 6-107641 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 19 April, 1994 (19.04.94), Full text (Family: none)	1-14

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search  
18 June, 2004 (18.06.04)Date of mailing of the international search report  
06 July, 2004 (06.07.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/005891

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The special technical feature of claims 1-12 is considered to reside in a compound represented by the general formula (III). However, claims 13 and 14 do not include this technical feature.

Therefore, there is no identical or corresponding special technical feature common to claims 1-12 and claims 13 and 14.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D471/06, 231/56

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D471/06, 231/56

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2-76878 A (協和醸酵工業株式会社) 1990. 03. 16, 全文 & EP 347749 A1 & US 5079358 A	1-14
A	JP 7-48355 A (協和醸酵工業株式会社) 1995. 02. 21, 全文(ファミリーなし)	1-14
A	JP 6-107641 A (協和醸酵工業株式会社) 1994. 04. 19, 全文(ファミリーなし)	1-14

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 06. 2004

国際調査報告の発送日

06. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

關 政立

4C 8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-12に記載の発明における特別の技術的特徴は、一般式(III)の化合物にあるものと認められるが、該技術的特徴は、請求の範囲13及び14に記載の発明には認められない。

したがって、請求の範囲1-12に記載の発明と請求の範囲13及び14に記載の発明との間には、同一の又は対応する特別の技術的特徴が存在しない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。